

Einfluss einer *missed abortion* eines Feten auf das Ergebnis eines nicht invasiven pränatalen Tests (NIPT) bei einer Mehrlingsschwangerschaft

Hintergrund

Bei Mehrlingsschwangerschaften stoßen nicht invasive Untersuchungsmethoden zur Einschätzung des Risikos für das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 oder 21 an gewisse Grenzen, während invasive Untersuchungsmethoden ein Risiko für eingriffsbedingte Fehlgeburten bergen. Daher kann bei einer Zwillingsschwangerschaft die nicht invasive pränatale Testung (NIPT) auf Basis der Hochdurchsatzsequenzierung eine zuverlässige Alternative im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik sein. Das Ergebnis des NIPT kann jedoch durch eine *missed abortion* eines Feten beeinflusst werden, wie wir dies im folgenden Fallbericht beschreiben.

Fallbericht

SSW 12+6 | *Missed abortion* eines Feten

Eine 42-jährige Patientin mit dichorialer Gemini-gravidität nach ICSI wurde zur weiterführenden Diagnostik im ersten Trimenon überwiesen. Der bisherige Schwangerschaftsverlauf war unauffällig. Während der Untersuchung wurde der *missed abortion* eines Feten festgestellt (CRL 42,9 mm, Abb. 1). Der andere Fet (CRL 67,7 mm, NT 1,7 mm, Nasenbein darstellbar) zeigte keine Auffälligkeiten. In Bezug auf die Chorionverhältnisse zeigte sich eine dichoriale Plazentation. Nach ausführlicher Beratung wünschte die Patientin zunächst keine invasive Diagnostik (CVS), sondern wollte den weiteren Verlauf abwarten. Ein neuer Termin in vier Wochen wurde vereinbart.



Abb. 1: Der verstorbene Fet in SSW 12+6

SSW 17+0 | Positives PraenaTest®-Ergebnis für Trisomie 21

Auch in SSW 17+0 zeigte der vitale Fet keine Hinweise für eine Trisomie 21. Der verstorbene Fet und die Chorionhöhle waren noch nachweisbar (Abb. 2). Nach entsprechender Beratung lehnte die Patientin eine invasive Diagnostik weiter-hin ab. Stattdessen entschied sie sich für den PraenaTest® und akzeptierte, dass das Testergebnis möglicherweise nicht aussagekräftig sein würde. Es wurde vereinbart, die PraenaTest®-Analyse als Forschungsprojekt durchzuführen. Das Testergebnis der ersten Blutprobe war positiv für die fetale Trisomie 21 mit einem *z-score* von 3,1. Gemessen mit QuantYfeX® (QFX) betrug der Anteil der cffDNA 16,27%. Das Geschlecht beider Feten war weiblich, da keine Y-chromosomalen Sequenzen (mittels *next generation sequencing*) nachgewiesen wurden. Auf Basis der Korrelation zwischen *z-score* und dem Anteil der cffDNA wurde gefolgert, dass bei einem der Feten eine Trisomie 21 vorliegen muss. Die Patientin wünschte trotz des auffälligen Ergebnisses keine Amniozentese und entschied sich, die zweite PraenaTest®-Analyse abzuwarten.



Abb. 2: Der verstorbene Fet in SSW 17+0

SSW 19+2 | Zweites positives PraenaTest®-Ergebnis für Trisomie 21

Eine zweite Blutprobe wurde zirka zweieinhalb Wochen später entnommen und analysiert. Das Testergebnis war positiv für die fetale Trisomie 21 mit einem *z-score* von 11,6 und einem Anteil an cffDNA von 16,92% (QFX). Wie zuvor gab es auch diesmal keine Y-chromosomale Repräsentation. Nach nochmaliger Beratung entschied sich die Patientin auch nach diesem Ergebnis gegen eine Amniozentese.

SSW 21+6 | Vitaler Fet ohne Hinweis auf eine Trisomie 21

Der vitale Fet entwickelte sich weiterhin zeitgerecht ohne Hinweise für eine Trisomie 21. Der verstorbene Fet sowie die Chorionhöhle waren noch nachweisbar (Abb. 3). Nach einer weiteren Beratung lehnte die Patientin erneut eine Amniozentese ab, da sie keine Konsequenz daraus gezogen und sie einen Abbruch nur bei einer schweren strukturellen Fehlbildung erwogen hätte.

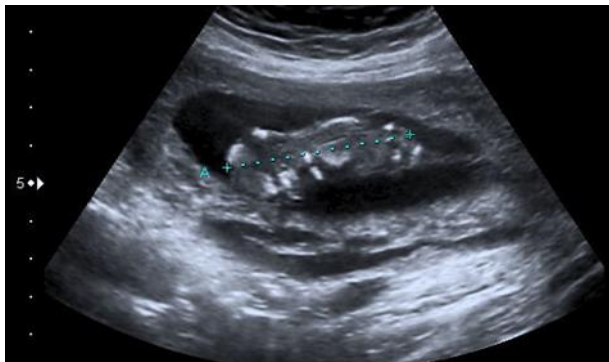


Abb. 3: Verstorbenen Fet in Chorionhöhle in SSW 21+6

SSW 22+1 | Negatives PraenaTest®-Ergebnis für Trisomie 21

Eine dritte Blutprobe wurde in der SSW 22+1 entnommen und analysiert. Diesmal war das Testergebnis für die fetale Trisomie 21 negativ mit einem *z-score* von 1,6 und einem Anteil an cffDNA von 20,44% (QFX). Wiederum wurden keine Y-chromosomalen Sequenzen gemessen, was die Schwangerschaft mit einem weiblichen Feten erneut bestätigte.

SSW 26+5 | Verstorbenen Fet noch darstellbar

Auch in der SSW 26+5 zeigte der vitale Fet eine zeitgerechte Entwicklung ohne Hinweise für eine Trisomie 21. Die verbleibenden Strukturen des verstorbenen Feten waren weiterhin darstellbar, die Chorionhöhle inzwischen vollständig resorbiert (Abb. 4).

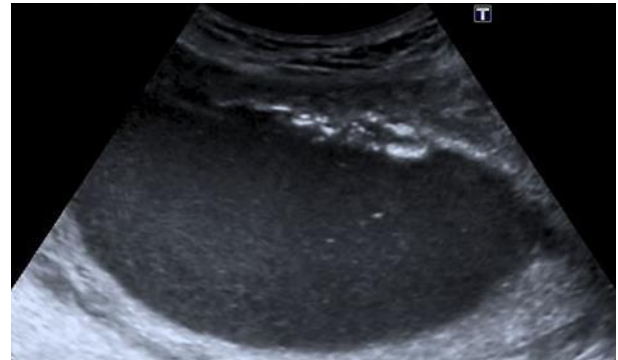


Abb. 4: Verbleibende Strukturen des verstorbenen Feten

SSW 31+3 | Verstorbenen Fet nicht mehr darstellbar

Letzte Vorstellung in SSW 31+3. Der vitale Fet war weiterhin zeitgerecht entwickelt und ohne Hinweise für eine Trisomie 21. Der verstorbene Fet war nicht mehr nachweisbar.

SSW 36+2 | Gesundes weibliches Kind

Geburt eines gesunden weiblichen Kindes in SSW 36+2 (per Forceps, 2700g, 48 cm).

Tabelle 1: Ergebnisse des PraenaTest® in Korrelation zum Resorptionsprozess

SSW	cffDNA (QFX)	<i>z-score</i>	Ergebnis
17+0	16,27%	3,1	positiv
19+2	16,92%	11,6	positiv
22+1	20,44%	1,6	negativ

Ergebnis

Dieser Fall veranschaulicht detailliert den Resorptionsprozess der plazentaren Anlage eines verstorbenen Feten sowie dessen Einfluss auf die NIPT-Ergebnisse während einer Zeitspanne von etwa fünf Gestationswochen. In der SSW 17+0 hatte die Resorption gerade begonnen, wie man deutlich aus dem relativ hohen Anteil an cffDNA im Vergleich zum Borderline *z-score* von 3,1 für die fetale Trisomie 21 ersehen kann. Obwohl sich zwei Wochen später der Anteil der cffDNA nicht wesentlich verändert hatte, war der *z-score* mit 11,6 jetzt deutlich gestiegen und eindeutig positiv für die fetale Trisomie 21. Dies lässt vermuten, dass der Resorptionsprozess zu diesem Zeitpunkt seinen Höhepunkt erreicht hatte und verstärkt cffDNA aus der Plazenta des verstorbenen Feten in den mütterlichen Blutkreislauf gelangte. Drei Wochen später zeigte eine neue Probe aus der dritten Blutentnahme einen erhöhten Anteil an cffDNA mit einem negativen *z-score* für die fetale Trisomie 21 (Tabelle 1). Nach unserem Kenntnisstand ist dies das erste Mal, dass ein solcher Resorptionsprozess unter Anwendung von NIPT verfolgt werden konnte. Weitere Studien sind notwendig, um die Dynamik solcher Resorptionsprozesse und deren Einfluss auf NIPT-Ergebnisse genauer zu verstehen.

Schlussfolgerung

Dieser Fallbericht zeigt, dass eine *missed abortion* eines Feten in einer Mehrlingsschwangerschaft ein limitierender Faktor für die Anwendung eines NIPT ist, da dessen Plazenta einen erheblichen Anteil an cffDNA zur Gesamtmenge an cffDNA beitragen und so ein positives NIPT-Ergebnis verursachen kann, welches für den verbleibenden vitalen Feten nicht repräsentativ ist. Ein vergleichbarer Fall wurde bereits bei Grömminger et al 2014 diskutiert.¹ Dies unterstreicht, dass solche Schwangerschaften im Rahmen der Schwangerenvorsorge engmaschig kontrolliert werden müssen, um NIPT-Ergebnisse korrekt interpretieren zu können. Nach unserem Kenntnisstand gibt es bisher keine Studien, die darlegen, in welchem Ausmaß die Größe eines verstorbenen Zwillings oder

der Zeitpunkt seines Versterbens mit dem Anteil an cffDNA im mütterlichen Plasma korrelieren, da in diesen Fällen, sofern die Eltern daraus eine Konsequenz ziehen, eher eine invasive Diagnostik angewendet wird (die in diesem beschriebenen Fall jedoch von der Patientin abgelehnt wurde).

Empfehlung bei Anwendung des PraenaTest®

Wir empfehlen den verantwortlichen Ärzten, diese speziellen Fälle mit uns im Vorfeld zu besprechen. Es erscheint ratsam, den PraenaTest® nicht durchzuführen, solange der verstorbene Zwilling und/oder die Chorionhöhle mittels Ultraschall noch darstellbar sind, da bei einem positiven Ergebnis keine Aussage darüber getroffen werden kann, welcher der Feten von einer ggf. festgestellten fetalen Trisomie betroffen sein könnte. Andererseits bedeutet ein negatives Testergebnis, dass der vitale Fet mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht betroffen ist, solange der gemessene Anteil an cffDNA mindestens 8% beträgt. Dies entspricht der Mindestmenge, die für eine erfolgreiche PraenaTest®-Analyse bei einer Zwillingschwangerschaft erforderlich ist. Da jedoch insbesondere in der Frühschwangerschaft das Versterben eines Zwillings unerkannt bleiben kann (*vanishing twin* Phänomen), können dadurch bedingte diskordante NIPT-Ergebnisse generell niemals ausgeschlossen werden, insbesondere wenn ein NIPT frühzeitig (z.B. in SSW 10 und 11) durchgeführt wird. Die Existenz solcher Fälle untermauert daher die Empfehlung der medizinischen Fachgesellschaften, NIPT erst nach oder in Verbindung mit einer qualifizierten Ultraschalluntersuchung, vorzugsweise in SSW 12-14, durchzuführen.²

Danksagung

Wir danken Dr. med. Hanno Plath (Praxis für Pränatalmedizin und Genetik, Meckenheim, Deutschland), welcher mit seiner Expertise wesentlich zum Erfolg dieses Forschungsprojekts beitrug. Wir sind auch seiner Patientin sehr dankbar. Sie hat zu dieser Arbeit beigetragen, indem sie ihre Einwilligung zu diesem Projekt gab.

1 S. Grömminger et al 2014. Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. J. Clin. Med. 2014, 3, 679-692; doi:10.3390/jcm3030679

2 Empfehlungen der medizinischen Fachgesellschaften verlinkt auf www.lifecodexx.com